

Quel est le risque d'une nouvelle pandémie grippale ?

Les pandémies grippales sont dues à des virus influenza A émergeant du réservoir animal. Cette émergence est rendue possible par l'adaptation des virus aviaires à l'homme, soit par accumulation de nombreuses mutations, soit par un mécanisme d'échange génétique. Compte tenu de la circulation intense du virus aviaire A(H5N1), hautement pathogène, quel est le risque actuel d'une nouvelle pandémie grippale ?

Bruno Lina*

Depuis fin 2003, une épizootie sans précédent due au virus influenza A(H5N1) est observée en Asie du Sud-Est. Cette épizootie s'est progressivement et inéluctablement étendue, dépassant la région asiatique pour atteindre d'abord certaines provinces russes et le Kazakhstan, puis l'Europe et l'Afrique (fig. 1). Fin mars 2008, plus de 50 pays ont rapporté des cas d'oiseaux infectés par ce virus A(H5N1), et de nouvelles zones sont infectées chaque année.¹ Le bilan humain cumulé donne 382 cas d'infection, dont 241 décès (*v. tableau*). Cette situation est sans précédent, les alertes antérieures (comme avec le sous-type H7N7, *p. ex.*) avaient été contrôlées grâce à l'abattage massif d'oiseaux constituant le réservoir.² Comme A(H7N7), le virus A(H5N1) est un virus aviaire, et c'est donc exclusivement au contact des oiseaux que l'homme s'infecte. Toutefois, les mesures de contrôle mises en place depuis 2003 sont inopérantes. L'épizootie n'est pas contrôlée et, du fait des couloirs de migration des oiseaux sauvages qui jouent le rôle de réservoir et des

activités humaines autour des volailles d'élevage, cette épizootie se maintient, et parfois s'étend.¹

RISQUE PANDÉMIQUE : DONNÉES DU PASSÉ

Depuis le début de l'épizootie et l'identification des premiers cas humains, la communauté internationale et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) se sont mobilisées pour tenter de surveiller et de contrôler les infections dues au virus H5N1, estimant que nous étions potentiellement à l'aube d'une nouvelle pandémie avec un virus particulièrement virulent. Cette situation préoccupante est parfois considérée comme alarmiste par certains médias ou politiques. Toutefois, sur la base des connaissances récemment accumulées sur les épisodes pandémiques du passé et sur la mécanique d'émergence des virus pandémiques, l'OMS et de nombreux experts considèrent que le risque de pandémie lié à l'épizootie H5N1 est majeur : l'alerte A(H5N1) est considérée comme une

* Laboratoire de virologie Est, Institut de microbiologie, CNR des virus influenza région Sud, Hospices civils de Lyon & Virologie et pathologie humaine, CNRS FRE 3011 université Lyon-1, faculté de médecine RTH Laennec, 69372 Lyon Cedex 08, France. Courriel: lina@univ-lyon1.fr

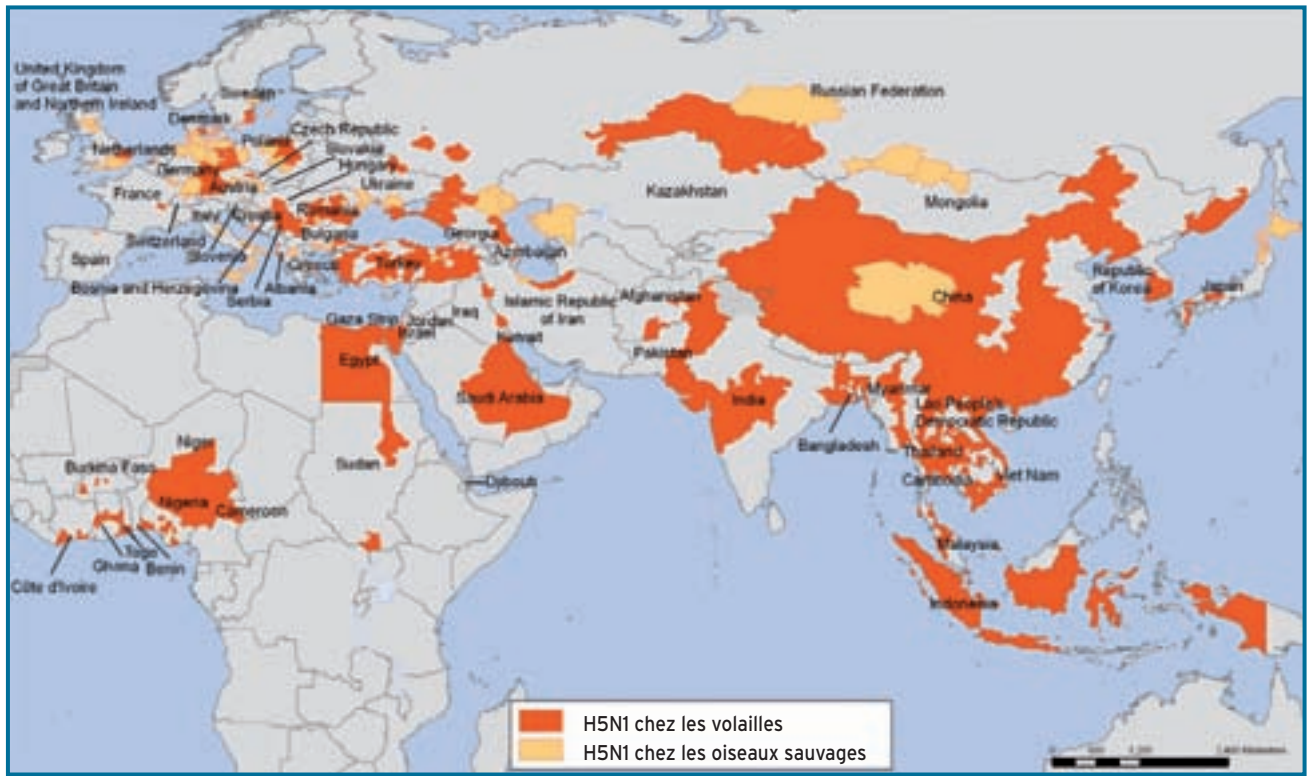


Figure 1 Épizootie au 14 avril 2008. Organisation mondiale de la santé. Zones rapportant la présence confirmée du virus grippal A(H5N1) chez les volailles (en rouge) et les oiseaux sauvages (en jaune) depuis 2003. Source : www.who.int

menace imminente, voire une pandémie annoncée.³ Cette catastrophe suppose une adaptation du virus aviaire à l'homme. Actuellement, les différents virus H5N1 isolés des oiseaux comme des cas humains sont des virus strictement aviaires.^{4,5} Ils ne peuvent, tels quels, être à la source d'une intense transmission interhumaine incontrôlable comme l'est un virus grippal pandémique. Toutefois, une adaptation du virus à l'homme est possible, car ce phénomène a déjà été observé dans le passé.⁶⁻⁹

Les pandémies grippales ont été observées depuis plusieurs millénaires.¹⁰ Dans notre histoire récente, et en particulier depuis que la virologie existe comme une science exacte, le XX^e siècle a vu trois pandémies (1918, 1957 et 1968). Pour ces pandémies, nous connaissons les virus responsables, et il a été possible de les analyser en détail.⁶⁻⁹ Ces trois pandémies ont été la conséquence de l'introduction chez l'homme d'un virus A(H1N1) [grippe espagnole en 1918], A(H2N2) [grippe asiatique en 1957] et A(H3N2) [grippe de Hong Kong en 1968]. Ces virus pandémiques étaient soit un virus aviaire adapté, soit un virus humain ayant incorporé des segments viraux venant de virus aviaires. Des informations épidémiologiques fiables récupérées lors des épisodes pandémiques permettent d'estimer l'impact de ces pandémies et de montrer quelques différences.¹¹⁻¹³ Les raisons de cette différence

d'impact ne sont pas complètement comprises. Il s'agit vraisemblablement d'une résultante de nombreux facteurs liés tant au virus qu'à son nouvel hôte. Parmi les différences les plus importantes, il y a notamment les taux de mortalité et les incidences en fonction des groupes d'âge. Ainsi, la grippe espagnole en 1918 a été responsable de plus de 40 millions de décès (pour une population mondiale avoisinant 1,5 milliard d'individus), essentiellement chez les adultes jeunes. Les gripes asiatiques et de Hong Kong ont eu une mortalité nettement moins importante (respectivement de 2 et 0,8 millions d'individus en 1957 et 1968), avec un taux d'attaque plus élevé chez les enfants.¹¹⁻¹³ Il y a toutefois des caractéristiques constantes retrouvées dans toutes les pandémies. Ces

CE QUI EST NOUVEAU

- ➔ L'épizootie avec le virus hautement pathogène A(H5N1) continue malgré les efforts d'éradication, et fait de ce virus un excellent candidat pour la prochaine pandémie.
- ➔ Ce virus n'est pas adapté à l'homme. Toutefois, différents lignages de virus A(H5N1) circulent dont certains ont des mutations tendant vers une adaptation à l'homme.

Nombre de cas humains de grippe dus au virus H5N1 par pays

PAYS	2003		2004		2005		2006		2007		2008		TOTAL	
	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès
Azerbaïdjan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
Cambodge	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
Chine	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3	30	20
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Égypte	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	7	3	50	22
Indonésie	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	16	13	133	108
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
République démocratique du Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
Birmanie	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1
Thaïlande	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
Turquie	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
Viêt Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	5	5	106	52
TOTAL	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	31	24	382	241

Tableau D'après www.who.int, données mi avril 2008.

phénomènes ont toujours été d'apparition brutale, l'infection grippale étant observée avec un taux d'attaque élevé et une diffusion mondiale en quelques mois se présentant en au moins deux vagues d'intensité croissante.¹⁴ La rapidité de diffusion est liée au fait que la population mondiale est immunologiquement naïve vis-à-vis des virus pandémiques. Personne n'a d'anticorps neutralisants capables de cibler les glycoprotéines de surface des virus émergents.

MÉCANISMES D'ÉMERGENCE DES VIRUS DES PRÉCÉDENTES PANDÉMIES GRIPPALES

Du point de vue strictement virologique, la différence la plus marquée entre la pandémie de 1918 et les deux autres a été le mécanisme d'introduction du virus pandémique. En 1918, le virus A(H1N1) a vraisemblablement été directement transmis de l'oiseau à l'homme alors qu'en 1957 et en 1968 le virus pandémique a été produit par réassortiment génétique entre virus aviaire et humain ; le réassortiment ayant vraisemblablement eu lieu au cours d'une co-infection d'un cochon par les deux virus parentaux (fig. 2).⁶⁻⁹ Le passage direct du virus H1N1 à l'homme a vraisemblablement été rendu possible par une accumulation de mutations mineures sur différents seg-

ments de gène qui ont permis, *in fine*, une adaptation du virus à son nouvel hôte.^{10, 11} Il existe donc deux mécanismes permettant la « genèse » d'un virus pandémique : les mutations d'adaptation et le réassortiment génétique.

INTRODUCTION DIRECTE

En 1918, la souche A(H1N1) responsable de la grippe espagnole a, selon toute probabilité, été introduite directement de l'oiseau à l'homme. Les arguments qui confortent cette hypothèse sont nombreux. Parmi ceux-ci, le plus convainquant est le travail réalisé par l'équipe de J.-K. Taubenberger.¹⁵ En effet, cette équipe a réussi à reconstruire le virus de 1918 en amplifiant des segments d'ARN à partir de pièces autopsiques de patients décédés de la grippe en 1918. Cette amplification a secondairement été suivie de la construction d'un système de génétique inverse qui a permis de reconstituer un virus infectieux identique à celui qui a sévi lors de cette pandémie (A 1918/Brevig mission/1(H1N1) p. ex.).¹⁵ Cette reconstruction donne les moyens d'analyser le rôle de chaque segment de gène dans la virulence de la souche, et aussi de comprendre les mécanismes de genèse de ce virus. L'analyse nucléotidique et phylogénétique des différents segments de gène a montré qu'ils avaient tous les caracté-

ristiques ou signatures de gènes de virus « aviaires ». En revanche, l'analyse protéique (après traduction) était plutôt en faveur d'un virus « mammifère ». Cette différence suggère qu'une introduction directe de l'oiseau vers l'homme a été possible, même si un phénomène d'adaptation plus complexe impliquant un animal intermédiaire aujourd'hui non identifié n'est pas exclu.¹⁶ Le second travail intéressant était celui réalisé sur le site d'attachement ou *receptor binding site* (RBS) du virus de 1918. Sur les cellules cibles, les virus influenza se fixent sur les acides sialiques avant d'entrer dans la cellule.¹⁷

Nous savons depuis plusieurs années que les virus aviaires se lient préférentiellement aux acides sialiques liés en $\alpha 2,3$ au galactose (Gal) alors que les virus humains se lient à des acides sialiques liés au galactose en $\alpha 2,6$. Cette différence explique en partie pourquoi les virus aviaires ne sont pas capables d'infecter l'homme; ce dernier n'ayant que des acides sialiques liés en

$\alpha 2,6$. Des analyses réalisées en biacore (analyse des interactions moléculaires par résonance plasmonique de surface) ont montré que certains acides aminés du RBS contrôlaient l'attachement aux acides sialiques $\alpha 2,3$ ou $\alpha 2,6$. Ces acides aminés sont localisés dans des régions appelées boucles 130, 150, 220 et hélice 190.¹⁷ L'analyse du RBS du virus A(H1N1) de 1918 a montré que le changement en position 226 de l'acide aminé Q en L permet au RBS de ce virus d'avoir une excellente affinité pour les acides sialiques $\alpha 2,6$.¹⁸ En restaurant l'acide aminé Q (restaurant un RBS de type aviaire) à cette position 226, le RBS n'attache plus les acides sialiques $\alpha 2,6$, mais retrouve une excellente affinité pour les $\alpha 2,3$. Une analyse détaillée des acides aminés impliqués dans la spécificité $\alpha 2,3$ ou $\alpha 2,6$ a permis d'identifier les 4 positions clés qui contrôlent la bascule pour les virus A(H1N1): les acides aminés en position 183, 190, 225 et 226.¹⁷ Un travail similaire a été réalisé sur différents virus A(H5N1). Les résultats obtenus ont montré qu'il était possible, en mutant certains acides aminés, de conférer à cette hémagglutinine aviaire une bonne affinité pour les acides sialiques $\alpha 2,6$.^{19,20}

Cette seule adaptation n'est pas suffisante pour transformer un virus aviaire en virus humain. D'autres caractéristiques contrôlent le possible transfert de l'oiseau vers l'homme. Sur différents segments de gène, on a pu identifier des points de mutations qui confèrent à un virus influenza un génotype (ou phénotype) plutôt humain ou plutôt aviaire.

Le meilleur exemple est la position 627 de la polymérase basique 2 (PB2). Lors de la première introduction des virus H5N1 à l'homme, il avait été remarqué que deux groupes de virus pouvaient être identifiés comme étant plus ou moins létaux pour la souris dans un modèle d'infection expérimental.²¹ Ces deux groupes se différenciaient en fonction de l'acide aminé en position 627 sur PB2. En effet, selon qu'il y avait en 627 un E ou un K, le pouvoir pathogène du virus changeait.²² De même, d'autres mutations sur PB2 (D701N) ou sur d'autres segments (NS, NA, HA) semblent jouer un rôle important dans la possible adaptation d'un virus aviaire à l'homme.^{19,23,24}

Au total, même si l'adaptation par mutation semble relever d'un processus complexe et surtout multigénique, elle a déjà été observée et pourrait, dans l'absolu, se répéter de nouveau. Cela justifie les différents travaux sur la transmissibilité des souches A(H5N1) à l'homme. Plusieurs équipes testent régulièrement des hypothèses, afin que, si elles sont observées dans la nature, elles puissent être identifiées rapidement et que le niveau d'alerte soit adapté en fonction du risque.

RÉASSORTIMENT GÉNÉTIQUE

Il s'agit du second mécanisme d'adaptation d'un virus à un nouvel hôte. Le réassortiment génétique est un échange de matériel génétique entre virus influenza de même type. Ces virus ont un génome à ARN simple brin, de polarité négative, segmenté. Or, lors de co-infections d'une cellule avec des virus du même sous-type ou de sous-types différents, il est possible d'observer des échanges génétiques (réassortiments) entre les segments de gène des deux virus (fig. 2). Ces phénomènes sont

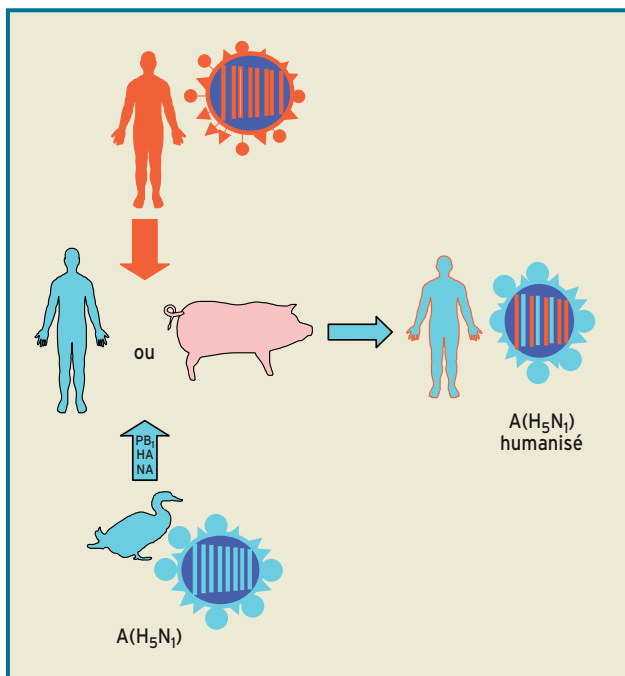


Figure 2 Mécanismes d'adaptation des virus à l'homme: introduction par réassortiment génétique utilisant l'homme ou le porc comme hôte intermédiaire.

L'émergence d'un nouveau virus pandémique peut procéder par deux mécanismes alternatifs: l'adaptation du virus à son nouvel hôte (accumulation de mutations d'adaptation), ou par réassortiment génétique. Le réassortiment génétique entre virus influenza de type A suppose des échanges de segments de gènes viraux dans la cellule au cours d'une co-infection (v. fig. 3). Les hypothèses pour faire ce virus réassortant est que cet événement de co-infection par un virus aviaire, A(H5N1) p.ex., et un virus humain, A(H1N1) ou A(H3N2), peut théoriquement se faire chez le cochon (comme en 1957 et en 1968) mais aussi chez l'homme car il y a des cas humains d'infection par A(H5N1).

abondamment décrits chez les oiseaux et chez l'homme alors qu'ils restent exceptionnels entre virus d'origine différente.²⁵ Lors des pandémies de 1957 et 1968, les virus émergents étaient le fruit de réassortiment génétique entre virus aviaires et humains.^{6, 7, 9} Ce phénomène est rendu possible par la permissivité du cochon à l'infection par des virus humains ou par des virus aviaires. Or, lors d'une co-infection, il peut y avoir coexistence des deux virus au sein de la même cellule. Lors de l'assemblage viral (fig. 3), les néovirions peuvent contenir des segments de gène qui proviennent des deux virus. Les virus hybrides ainsi générés, appelés réassortants, sont potentiellement transmissibles à un nouvel hôte.^{6, 7, 9, 25} C'est donc le porc qui semble avoir permis l'apparition des deux derniers virus pandémiques. À chaque fois, il y a eu introduction de segments de gène de virus aviaires dans un virus conservant un fond génétique de type virus humain.⁶ Des travaux plus récents montrent que la pandémie de 1968 a été la conséquence de multiples événements similaires. En effet, il semble qu'il y ait eu plusieurs événements de réassortiment entre les virus H2N2 et le virus aviaire H3.⁹ Ces assemblages ont créé des virus dont le taux d'attaque était élevé, mais qui ont induit une mortalité nettement inférieure à celle observée lors de la pandémie de 1918.¹⁰⁻¹³ Cette différence était-elle due au fait qu'étaient conservés des segments de gène humain, ou au fait que ces virus ne portaient pas de déterminants de virulence comme cela avait été observé avec H1N1? La question reste ouverte, mais force est de constater qu'en termes de mortalité ces virus réassortants étaient moins agressifs que le virus A(H1N1) de 1918. C'est l'expérience de ces pandémies dues à des virus réassortants (mécanisme efficace d'adaptation) qui nous incite à surveiller de très près les élevages de porcs dans les zones de forte endémicité du virus A(H5N1). L'apparition de cas chez ces mammifères serait alarmante. Une incertitude demeure : le porc est-il le seul animal pouvant servir de creuset pour construire un virus réassortant? Du fait de l'observation d'infections chez les félinés dont le chat,²⁶ et d'une meilleure connaissance des types et localisations des acides sialiques chez les animaux infectés comme chez l'homme,²⁷ il apparaît nécessaire de faire une large surveillance des infections à H5N1.

HYPOTHÈSES DE L'INTRODUCTION D'UN VIRUS A(H5N1)

Le bilan humain de l'infection par le virus A(H5N1) est impressionnant, mais doit être analysé à sa juste valeur (v. tableau). Au 15 mai 2008, seulement 382 cas ont été répertoriés, tous résultaient d'une exposition massive au virus aviaire par manipulation d'oiseaux d'élevage contaminés ou morts. Le nombre de décès est de 241, pour l'ensemble de la planète, sans que l'on note d'accroissement des cas en 2007 ou 2008. Cela fait objectivement un

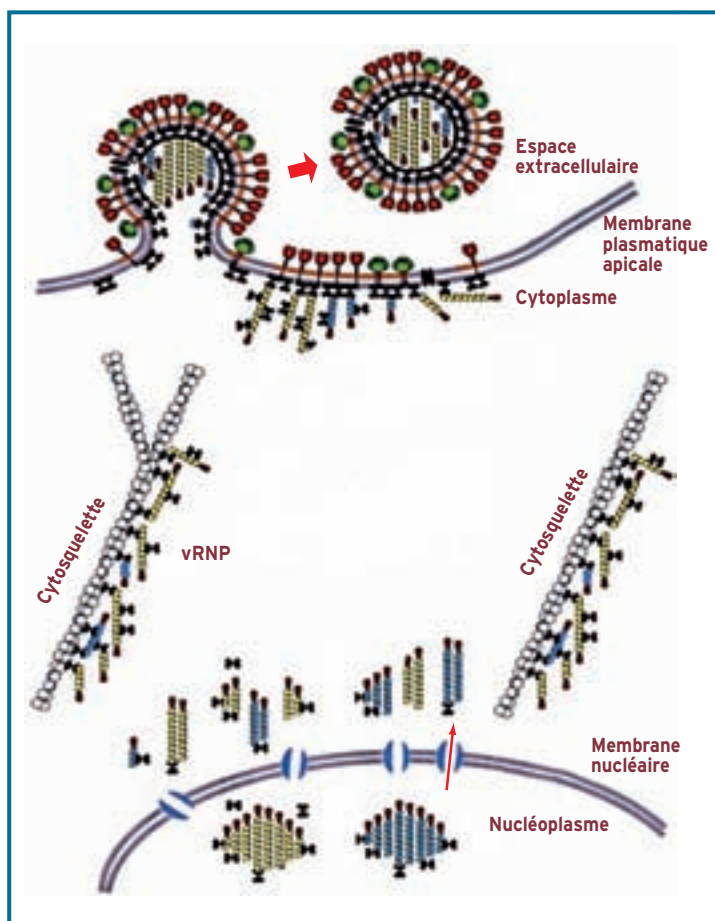


Figure 3 Assemblage génétique lors d'une co-infection.

Lors de la co-infection, des vRNP provenant des deux souches co-infectantes peuvent être encapsidés ensemble dans un néovirion bourgeonnant (vRNP bleus et jaunes), ce qui conduit à l'assemblage d'un réassortant. vRNP : ribonucléoprotéine virale.

très faible nombre de cas pour plus de 4 ans et demi de circulation du virus chez les oiseaux. De plus, les seuls cas observés sont des cas « autochtones » ; il n'y a pas eu de cas d'importation. La mécanique de l'infection de l'homme est bien établie : c'est l'exposition répétée aux virus portés par des volailles infectées qui permet l'infection. À part quelques rares cas, aucune réelle chaîne de transmission interhumaine n'a été rapportée, seuls quelques rares cas groupés ont été observés.²⁸ Toutefois, même si ce virus n'est pas adapté à l'homme, de rares épisodes de transmission familiale ont été clairement décrits.²¹ Ce que nous observons actuellement est une diversité génétique des virus A(H5N1). Au moins 10 clades (groupes génétiques) différents circulent chez les oiseaux, et parmi les clades et sous-clades H5N1 ayant infecté l'homme, il existe aussi une grande variation (fig. 4). Le risque d'humanisation du virus est d'autant plus grand que cette diversité génétique est importante.

En se basant sur les événements ayant permis l'émergence des virus A(H1N1), A(H2N2) ou A(H3N2), les hypothèses sont que l'introduction d'un virus pandémique dérivant du A(H5N1) circulant actuellement chez les oiseaux pourrait se faire soit par l'acquisition de mutations d'adaptation, notamment au niveau du RBS, soit par réassortiment génétique avec un des deux virus de type A circulant actuellement chez l'homme.

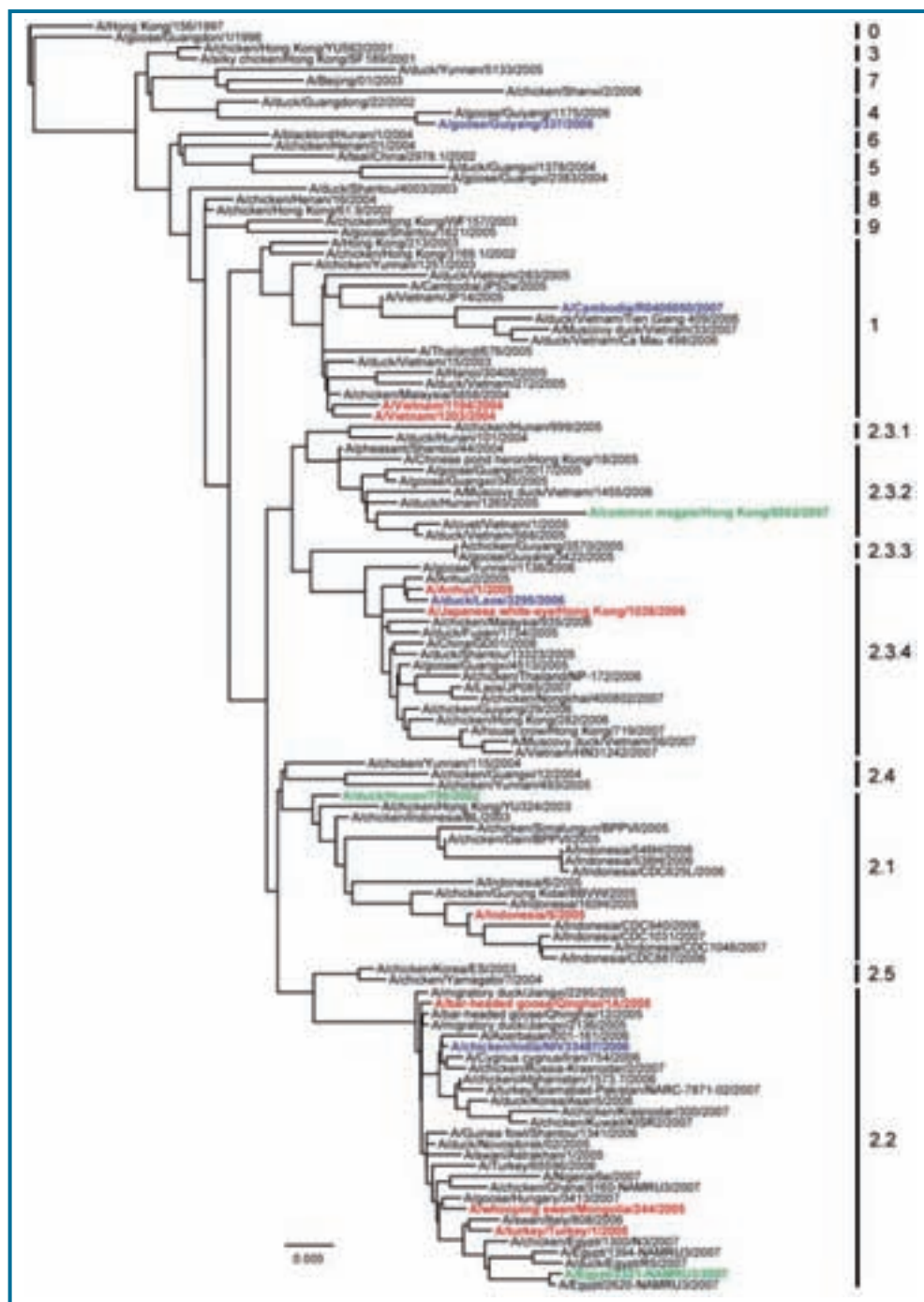
Figure 4 Arbre phylogénétique des virus H5N1.

Source: www.who.int.

La diversité génétique des virus A(H5N1) est déterminée essentiellement par la comparaison des séquences des gènes de l'hémagglutinine des virus isolés. Cette stratégie de classification permet de voir si les virus sont très proches (appartenant à la même « clade »), ou différents (appartenant à des « clades » différentes). La diversité des séquences et l'apparition de nombreuses clades différentes démontrent deux choses: 1) les virus A(H5N1) circulants sont en permanente évolution; 2) il peut être nécessaire de revoir régulièrement le contenu des vaccins préparés pour lutter contre la pandémie, des différences trop importantes entre le virus vaccinal et le virus de l'épidémie pouvant entraîner une baisse d'efficacité de la protection vaccinale. Les virus en rouge sont les candidats vaccins retenus par l'OMS.

RISQUE D'ADAPTATION ?

Aujourd'hui, les virus A(H5N1) qui ont été détectés chez l'homme ont tous conservé un RBS de type aviaire, aucune modification d'adaptation n'a été détectée. Toutefois, nous ne sommes pas certains que le fait que le RBS reste de type aviaire soit un facteur limitant absolu de la possibilité de l'adaptation du virus aviaire à l'homme.



Un travail récent a caractérisé les acides aminés impliqués dans la spécificité $\alpha 2,3$ et $\alpha 2,6$ des HA des virus H5N1.¹⁸ Cette étude montre, par analogie avec ce qui a été observé avec les virus A(H1N1) de 1918, que des modifications au niveau de deux acides aminés dans la boucle 228 (Q226L et G228S) permettaient d'augmenter significativement l'affinité de ces virus aviaires aux acides sialiques de type $\alpha 2,6$.¹⁸ Par ailleurs, l'analyse des autres segments de gène, et en particulier de PB2, montre que certains lignages de A(H5N1) ont déjà la mutation E627K, permettant aux virus aviaires de répliquer dans les cellules humaines.²²

Toutefois, la construction de virus mutants portant les mutations d'adaptation connues n'ont pas permis de construire un virus ayant une bonne capacité de transmission dans un modèle mammifère.^{29,30} Cela ne signifie pas que cet événement est impossible, mais juste que l'on n'a pas identifié la bonne recette... C'est à la fois rassurant (cela ne pourra pas débiter avec une simple mutation *a priori*) et inquiétant (nous ne connaissons pas l'ensemble des modifications permettant cette adaptation).

Le deuxième élément étudié de près est le risque de réassortiment. La cocirculation des virus H5N1 chez les oiseaux et des virus humains classiques, A(H1N1) et A(H3N2), au cours des épidémies saisonnières peut favoriser ce réassortiment. Cela explique la surveillance étroite conduite au niveau des élevages porcins dans les zones d'épizootie. Par ailleurs, il existe un risque supplémentaire : le mécanisme de réassortiment génétique décrit chez le cochon peut aussi, en théorie, se passer directement chez l'homme. En effet, en cas de co-infection H5N1-H3N2 (p. ex.), il est parfaitement imaginable que l'homme puisse jouer le rôle de creuset pour le virus pandémique en assurant le réassortiment entre ces deux virus. Cette hypothèse est soutenue par le fait que l'on a récemment pu décrire la présence de récepteurs de type acide sialique $\alpha 2,3$ à la surface des pneumocytes de type II humains.³¹ C'est d'ailleurs la connaissance de ce risque qui justifie le séquençage complet de l'ensemble des segments de gène des virus H5N1 détectés chez l'homme, et le renforcement de la vaccination humaine vis-à-vis des virus classiques, A(H1N1) et A(H3N2), dans les zones d'endémie ou pour le personnel exposé. L'absence ou la réduction des cas d'infections par la grippe saisonnière permet de réduire le risque d'émergence d'un réassortant directement chez l'homme.

Afin de déterminer si les virus humains et H5N1 avaient une bonne « compatibilité » pour éventuellement réassortir ensemble, des études de réassortiment forcé ont été réalisées en laboratoire P4.^{29,30} Il s'agissait de tester *in vitro* si certaines combinaisons de gènes aviaires et humains pouvaient permettre la constitution d'un virus réassortant capable de se multiplier, et éventuellement d'infecter et de diffuser chez les mammifères. Les essais réalisés sur le furet, le meilleur modèle animal pour tester l'adaptation d'un virus à l'homme, n'ont jusqu'à présent pas permis d'identifier l'assemblage de gènes qui facilite-

POUR LA PRATIQUE

- ➔ Actuellement, un virus A(H5N1) hautement pathogène est responsable d'une épizootie sans précédent.
- ➔ Ce virus est le meilleur candidat pour la prochaine pandémie, mais son adaptation à l'homme n'est pas certaine.
- ➔ Actuellement, la transmission à l'homme du virus A(H5N1) n'est possible qu'au contact des oiseaux d'élevage infectés.
- ➔ La transmission interhumaine est très exceptionnelle, et semble restreinte à de la transmission intrafamiliale.
- ➔ Des essais de transformation des virus actuels afin de les rendre adaptés à l'homme montrent que de nombreuses modifications sont encore nécessaires pour que le virus A(H5N1) soit adapté à l'homme.
- ➔ Même si A(H5N1) est le meilleur candidat pour la prochaine pandémie, il n'est pas le seul ; d'autres virus aviaires circulant chez les oiseaux sauvages (A[H9N2], A[H7N3], A[H7N7]) sont aussi des virus pandémiques candidats.

rait ou permettrait l'émergence d'un virus H5N1 pandémique. De nouveau, ces données semblaient rassurantes, signifiant qu'en l'état les constituants des virus H5N1 pandémiques n'existent pas encore. Un travail de 2008 a montré que certains « cocktails » de segments étaient potentiellement transmissibles chez un modèle murin.³⁰

CONCLUSION

Au total, l'épidémiologie évolutive de l'épizootie à virus A(H5N1) fait que la surveillance étroite des virus circulant chez l'oiseau est fondamentale. La caractérisation complète des virus isolés des cas humains, ainsi que les enquêtes épidémiologiques de terrain sont importantes pour caractériser les virus responsables des foyers d'épizootie et ceux transmis à l'homme. Les données épidémiologiques de terrain démontrent qu'il n'y a à ce jour pas ou très peu d'infections asymptomatiques chez l'homme.²⁸

Aujourd'hui, le risque pandémique H5N1 est réel et ne doit pas être sous-estimé. Cela justifie les plans pandémiques et l'effort considérable de surveillance mis en place et coordonné par l'OMS. Le calendrier des événements est cependant imprévisible. C'est toute la difficulté de la mise en place de politiques de prévention nécessitant la prise de décisions et d'actions parfois onéreuses pour réduire un risque imprévisible, perçu souvent comme théorique.

Il est possible, pour comprendre ce besoin de préparation, de faire une analogie avec la surveillance et la préparation de plans en vue de réduire l'impact d'une éruption volcanique, ou d'un tremblement de terre dans des zones à risque. On sait que ces événements peuvent se produire et, pour en réduire l'impact, il faut se préparer (investisse-

ment dans des bâtiments antisismiques p. ex.). La même logique vaut pour le risque présenté par le virus A(H5N1). Il est aussi nécessaire de fournir des explications précises et objectives sur le risque encouru, sans sous-estimer ni surestimer le risque.

Aujourd'hui, il est raisonnable de considérer la pandémie à H5N1 comme une catastrophe annoncée, elle n'est

cependant pas inéluctable. En revanche, il n'y a aucune raison pour qu'il n'y ait pas de pandémie au cours du XXI^e siècle. Le réservoir aviaire est considérable et le virus influenza imprévisible. ■

REMERCIEMENTS: *L'auteur remercie Martine Valette et Vincent Moulès pour toute l'aide qu'ils lui apportent par les discussions sur l'émergence des virus, et pour leur précieuse iconographie.*

SUMMARY New pandemic influenza: what are the risks?

Influenza pandemics result from the introduction of a new influenza A subtype from the avian reservoir. This reservoir is vast but the introductions are seldom. To be adapted for human infection, they have to undergo major changes. Two mechanisms have been described, allowing this adaptation: direct adaptation after accumulation of mutations, or genetic exchange between human and avian viruses (reassortant virus). Today, we are facing a pandemic threat due to A(H5N1). Already 382 cases have been detected, including 241 death cases. However, this virus is not adapted to man. On the other hand, the large epizootic clusters observed, the cases observed after exposition to infected poultry and the lack of control of the A(H5N1) infection in wild and domestic birds make this virus the best candidate for the next pandemic.

Rev Prat 2008 ; 58 : 1679-86

RÉSUMÉ Quel est le risque d'une nouvelle pandémie grippale ?

Les pandémies grippales résultent de l'introduction chez l'homme d'un nouveau sous-type de virus influenza A issu du réservoir aviaire. Alors que ce réservoir est considérable, les passages de virus sont exceptionnels, car ils doivent subir des modifications importantes. Il existe au moins deux mécanismes distincts pour modifier un virus aviaire: soit une adaptation directe par l'accumulation de mutations, soit la construction d'un virus hybride (réassortant) qui se constitue en échangeant du matériel génétique entre virus humains et aviaires. Actuellement, nous devons faire face à un risque pandémique lié au virus A(H5N1). À ce jour, même si 382 personnes ont déjà été infectées, avec pour conséquence 241 décès, ce virus n'est pas adapté à l'homme. Toutefois, l'importance des foyers d'épizootie, les épisodes de transmission de la volaille d'élevage à l'homme et l'absence de contrôle de l'infection chez les oiseaux dans différentes régions du globe en font le meilleur candidat pour une prochaine pandémie.

RÉFÉRENCES

- de Wit E, Fouchier RA. Emerging influenza. J Clin Virol 2008;41:1-6.
- Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:1356-61.
- Ferguson NM, Galvani AP, Bush RM. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. Nature 2003;422:428-33.
- Li KS, Guan Y, Smith GJD, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in Eastern Asia. Nature 2004;430:209-13.
- Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. H influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. Lancet 1998;351:472-7.
- Scholtissek C. Source for Influenza pandemics. Eur J Epidemiol 1994;10:455-8.
- Ryan-Poirier K, Suzuki Y, Bean WJ, et al. Changes in H3 influenza A virus receptor specificity during replication in humans. Virus Res 1998;56:169-76.
- Cox NJ, Subbaro K. Global epidemiology of influenza: past and present. Annu Rev Med 2000;51:407-21.
- Lindstrom SE, Cox NJ, Klimov A. Genetic analysis of human H2N2 and early H3N2 influenza viruses, 1957-1972: evidence for genetic divergence and multiple reassortment events. Virology 2004;328:101-19.
- Lina B. History of pandemics. In Raoult D, Drancourt M (eds). Paleomicrobiology, Past human infections. Berlin: Springer, 2008: 199-211.
- Niall P, Johnson AS, Mueller J. Updating the accounts: Global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza epidemic. Bull Hist Med 2002;76:105-15.
- Bull OMS 1959;20:183-508.
- Bull OMS 1969;41:335-748.
- Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, et al. Containing pandemic influenza at the source. Science 2005;309:1083-7.
- Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. Science 1997;275:1793-6.
- Taubenberger JK. Genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. In Phillips H, Killingley D (eds). The Spanish Influenza pandemic of 1918-19. New Perspectives. London: Routledge, 2003:36-46.
- Skehel JJ, Wiley DC. Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza haemagglutinin. Annu Rev Biochem 2000;69:531-69.
- Russell RJ, Stevens DJ, Haire LF, Gamblin SJ, Skehel JJ. Avian and human receptor binding by haemagglutinins of influenza A viruses. Glycoconj J 2006;23:85-92.
- Glaser L, Stevens J, Zamarin D, et al. A single amino acid substitution in 1918 influenza virus haemagglutinin changes receptor binding specificity. J Virol 2005;79:11533-6.
- Gamblin SJ, Haire LF, Russell RJ, et al. The structure and binding properties of the 1918 influenza haemagglutinin. Science 2004;303:1838-42.
- Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. Science 2001;293:1840-2.
- Labadie K, Dos Santos Alfonso E, Escriou N, Leclercq I, van der Werf S, Naffakh N. Host range determinants on the PB2 protein of influenza A viruses control the interaction between the viral polymerase and nucleoprotein in human cells. Virology 2007;392:271-82.
- Osterhaus AD. Changing animal ecology. Seasonal and pandemic influenza 2008. Infectious diseases society of America. Arlington (USA), 2008. www.idsociety.org
- Stevens J, Blixt O, Glaser L, et al. Glycan microarray analysis of the haemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. J Mol Biol 2006;355:1143-55.
- Schweiger B, Bruns L, Meixenberger K. Reassortment between human A H3N2 viruses is an important evolutionary mechanism. Vaccine 2006;24:6683-90.
- Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, et al. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. Am J Pathol 2006;168:176-83.
- Stevens J, Blixt O, Glaser L, et al. Glycan microarray analysis of the haemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. J Mol Biol 2006;355:1143-55.
- Abdel-Ghaffar AN, Chopitayasunondh T, Gao Z, et al. Writing Committee of the second World Health Organisation consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A(H5N1) virus. Update on avian influenza A(H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med 2008;358:261-73.
- Maines TR, Chen LM, Matsuoka Y, et al. Lack of transmission of H5N1 avian-human reassortant viruses in a ferret model. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:12121-6.
- Chen LM, Davis CT, Zhou H, Cox NJ, Donis RO. Genetic compatibility and virulence of reassortant derived from contemporary avian H5N1 and human H3N2 A viruses. PLoS Pathog 2008;4:e1000072.
- Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. Nature 2006;440:435-6.

L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles: colloques, conférences et travaux pour GlaxoSmithKline et Sanofi Pasteur; conseil et travaux pour Novartis.